

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 55/56

C 07 d, 33/56

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

12 p, 10/05

12 p, 1/10

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 407 744

Aktenzeichen: P 24 07 744.9

Anmeldetag: 18. Februar 1974

Offenlegungstag: 29. August 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

26. Februar 1973

33

Land:

Großbritannien

31

Aktenzeichen:

9249-73

54

Bezeichnung:

Chinolin-3-carboxamidotetrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Mittel

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Allen & Hanburys Ltd., London

Vertreter gem. § 16 PatG: Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Ridgway, Heulwen Moira; Waters, David Martin; Peel, Mervyn Evan; London; Ellis, Gwynn Pennant, Cardiff, Wales (Großbritannien)

DT 2 407 744

2407744

Allen & Hanburys Limited, London, England

Chinolin-3-carboxamidotetrazolderivate, Verfahren zu ihrer  
Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Mittel

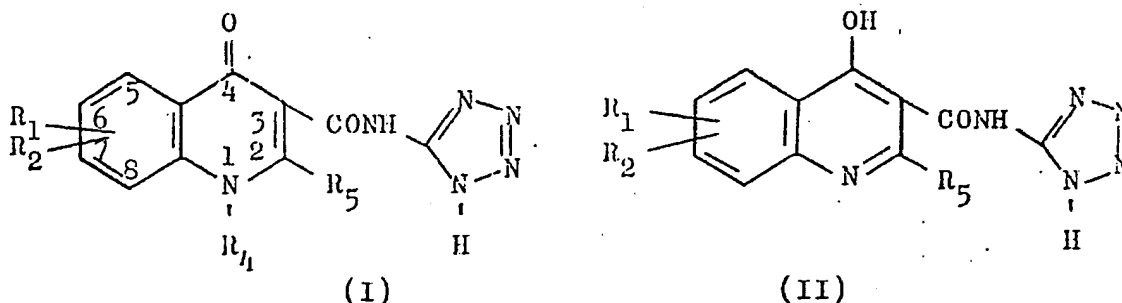
Die Erfindung betrifft neue Chinolin-3-carboxamidotetrazolderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Es wurde gefunden, daß bestimmte Chinolin-3-carboxamidotetrazole pharmakologisch aktiv sind und daß sie insbesondere die Freisetzung von spasmogenen Substanzen inhibieren, die als Folge von Antigen-Antikörper-Reaktionen entstehen.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel I und (wenn  $R_4 = H$  ist) ihre Tautomere

2407744

der allgemeinen Formel II:



worin die Substituenten  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe, eine Gruppe  $OR_3$ , worin  $R_3$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkenyl- oder Alkylgruppe, worin die Alkylgruppe gegebenenfalls durch Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy- oder Acyloxygruppen substituiert ist, steht, und oder eine Gruppe  $-NR_6R_7$ , worin  $R_6$  und  $R_7$ , die gleich oder verschieden sein können, für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe substituierte Alkylgruppe stehen, oder worin  $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltenden Ring mit 5 oder 6 Atomen (z.B. eine Morpholino-, Pyrrolidinyll-, Piperazinyll- oder N-Methylpiperazinyllgruppe) bilden können, bedeuten,  $R_4$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkenyl- oder Alkylgruppe steht, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch Hydroxy-, Acyloxy-, Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylaralkylamino-gruppen substituiert ist, und  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet.

Die hierin zur Definition einer einzelnen Gruppe oder eines Substituenten in einer Gruppe verwendete Bezeichnung "Alkyl"

bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die hierin verwendete Bezeichnung "Alkenyl" bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatomen.

Die hierin zur Definition einer einzelnen Gruppe oder eines Substituenten in einer Gruppe verwendete Bezeichnung "Alkoxy" bedeutet vorzugsweise eine Gruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome, vorteilhafterweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome, enthält.

Die hierin verwendete Bezeichnung "Acyloxy" bedeutet vorzugsweise den Rest einer Alkancarbonsäure, vorzugsweise einer  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkancarbonsäure, insbesondere von Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure etc.

Die hierin verwendete Bezeichnung "Aryl" bedeutet vorzugsweise Phenyl und die hierin verwendete Bezeichnung "Aralkyl" bedeutet vorzugsweise Benzyl.

Die Erfindung umfaßt auch pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Salze können solche mit Alkalimetallen, z.B. Natrium, oder mit organischen Basen, z.B. Dimethylaminoäthanol, sein. Beim Vorliegen von basischen Gruppen umfaßt die Erfindung auch Additionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren.

Wenn  $R_4 = H$  ist, dann können die Verbindungen (I) mit Verbindungen der Struktur gemäß Formel (II) im tautomeren Gleichgewicht sein. Auch die letzteren Verbindungen

sollen in den Rahmen der vorliegenden Erfindung fallen.

Bevorzugte Klassen von Verbindungen sind solche, bei denen die folgenden Gruppen die folgenden Bedeutungen haben:  $R_1$  und  $R_2$  bedeuten Wasserstoff, Halogen, insbesondere Chlor und Fluor, Alkyl, insbesondere Isopropyl und Butyl, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkoxy, insbesondere Methoxy, Äthoxy und Isopropoxy, Alkenyloxy, insbesondere Allyloxy, Hydroxyalkoxy, insbesondere 2-Hydroxyäthoxy, Alkoxyalkoxy, insbesondere 2-Methoxyäthoxy, Aralkoxy, insbesondere Benzyloxy, Dialkylaminoalkoxy, insbesondere 2-(Dimethylamino)-äthoxy, Aminoalkoxy, insbesondere 2-Aminoäthoxy, Amino, Aralkylamino, insbesondere Benzylamino, Hydroxyalkylamino, insbesondere 2-Hydroxyäthylamino, Dialkylamino, insbesondere Dimethylamino, und/oder eine heterocyclische Gruppe, insbesondere Morpholino, N-Methylpiperazinyl oder Piperidino;  $R_4$  bedeutet Wasserstoff, Alkyl, insbesondere Methyl, Äthyl, Propyl und Isopropyl, Aralkyl, insbesondere Benzyl, Alkenyl, insbesondere Allyl, Hydroxyalkyl, insbesondere 2-Hydroxyäthyl, Acyloxyalkyl, insbesondere 2-Formyloxyäthyl, Alkoxyalkyl, insbesondere 2-Methoxyäthyl, Alkylaminoalkyl, insbesondere 2-(Methylamino)äthyl, Dialkylaminoalkyl, insbesondere 2-(Dimethylamino)äthyl, oder Alkylaralkylaminoalkyl, insbesondere 2-(Methylbenzylamino)äthyl; und  $R_5$  bedeutet Wasserstoff oder Alkyl, insbesondere Methyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheitsbildern geeignet, für die die Kombination eines Antigens mit einem reagierenden Antikörper verantwortlich ist, z.B. durch äußere Einflüsse bewirktes Asthma, Heufieber, Urticaria, Ekzeme oder atopische Dermatitis.

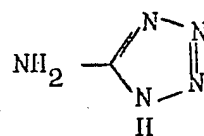
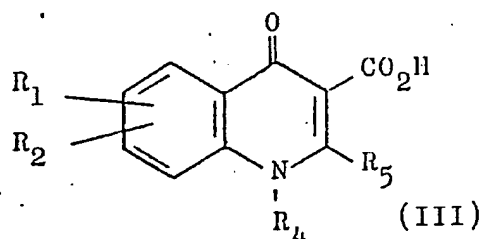
So hat es sich z.B. gezeigt, daß die Verbindung 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (Beispiel 11 (1)) zur Inhibierung der Freisetzung von Histamin beim peritonealen passiven Anaphylaxe-Test (PPA) unter Verwendung eines DNP - Ei-Albumin-Systems bei Ratten (J. Exp. Med., 1968, 127, 727) 80-mal aktiver ist als Dinatriumcromoglycat.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, welche wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, Bindemittel oder einem anderen Formulierungsmittel enthalten. Die Arzneimittel können auch ergänzende Wirkstoffe, z.B. Bronchodilatoren, enthalten. Geeignete Zubereitungsformen für die perorale Verabreichung sind z.B. Tabletten, Kapseln, Sirups. oder Emulsionen. Zur Verabreichung durch Inhalierung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form eines Pulvers, eines Schnupfmittels oder als Aerosolspray formuliert werden. Die letztgenannte Zubereitungsform kann geeigneterweise als Druckpackung mit einem Dosierungsventil, um eine bestimmte Dosierungseinheit abzugeben, oder als wäßrige Lösung, die durch einen Zerstäuber zugeführt wird, ausgestaltet werden.

Die Dosis, in welcher der Wirkstoff verabreicht wird, kann je nach Alter, Gewicht und Zustand des Patienten innerhalb eines weiten Bereiches schwanken. Ein geeigneter Dosierungsbereich für die perorale Verabreichung ist im allgemeinen 2 bis 1500 mg und für die Inhalierung 0,1 bis 20 mg. Die Dosis kann in dem Maß, wie es erforderlich ist, wiederholt werden.

2407744

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Kondensation einer 1,4-Dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (III), worin die Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder in solche überführbar sind, oder eines aktivierten Derivats einer solchen Säure mit 5-Aminotetrazol (IV):



(IV)

hergestellt werden.

Zur Durchführung dieser Kondensation kann eine Vielzahl von Reagentien und Bedingungen verwendet werden. So kann z.B. die Kondensation unter Zuhilfenahme von Kondensationsmittel, wie sie allgemein in der Peptidchemie eingesetzt werden, durchgeführt werden. Von diesen Reagentien ist ein Reagens, nämlich N,N'-Carbonyldiimidazol, besonders geeignet. Mit diesem Reagens wird die Kondensation vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran und/oder Dimethylformamid, durchgeführt, wobei die Umsetzung gegebenenfalls unter Erhitzen, z.B. auf Temperaturen von 50 bis 120°C, vorgenommen werden kann.

Anstelle der Säure (III) kann man auch ein aktiviertes Derivat hiervon, z.B. ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid, verwenden, das mit dem 5-Aminotetrazol rascher kondensiert. Die Reaktion mit dem Säurehalogenid

2407744

wird vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, oder in einem wäßrigen Medium und in Gegenwart einer anorganischen Base, z.B. eines Alkalimetallcarbonats oder -bicarbonats, oder einer tertiären organischen Base, z.B. von Triäthylamin, durchgeführt. Wenn die Kondensation unter Verwendung eines gemischten Anhydrids vorgenommen wird, dann wird die Reaktion vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, durchgeführt. Eine besonders gut geeignete Klasse von gemischten Anhydriden für diese Kondensation leitet sich von der Säure (III) und einer Alkyl- oder Aralkylcarbonsäure, z.B. Äthylcarbonsäure ( $C_2H_5COOH$ ) ab.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch aus anderen Verbindungen gemäß der Erfindung durch Veränderung der Gruppen  $R_1$  bis  $R_5$  innerhalb der angegebenen Definition hergestellt werden.

Somit können Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen  $R_1$  eine Alkoxygruppe  $OR_3$  oder die Aminogruppe  $NR_6R_7$  in 7-Stellung ist, aus dem entsprechenden 7-Fluorderivat durch eine nucleophile Austauschreaktion hergestellt werden. Die Alkoxyderivate (I:  $R_1 = 7-OR_3$ ) können geeigneterweise hergestellt werden, indem das Fluorderivat (I:  $R_1 = 7-F$ ) mit einem Alkoxid  $XOR_3$ , worin X ein Metallatom, insbesondere ein Alkalimetallatom ist, erhitzt wird. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt, wobei ein besonders gut geeignetes Lösungsmittel der entsprechende Alkohol  $R_3OH$  ist. In ähnlicher Weise kann das Aminoderivat (I:  $R_1 = 7-NR_6R_7$ ) geeigneterweise hergestellt werden, indem das Fluorderivat (I:  $R_1 = 7-F$ ) mit einem geeigneten Amin  $NHR_6R_7$  erhitzt wird.

409835/1076



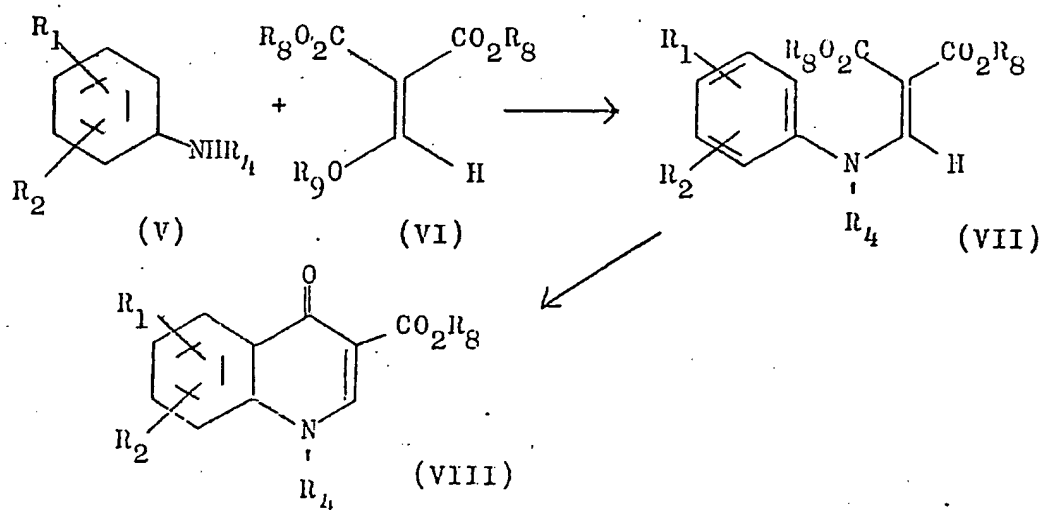
Weiterhin können z.B. Verbindungen der Formel (I), bei denen  $R_4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  und/oder  $R_1 = \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  oder  $\text{NR}_6\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  sind, in die entsprechenden Verbindungen umgewandelt werden, bei denen  $R_4 = \text{H}$  und/oder  $R_1 = \text{OH}$  oder  $\text{NHR}_6$  sind, indem eine Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, z.B. von Palladium, durchgeführt wird. Gleichermaßen können Verbindungen, bei denen  $R_1 = \text{NO}_2$  ist, in Verbindungen umgewandelt werden, bei denen  $R_1 = \text{NH}_2$  ist, indem eine katalytische Reduktion, z.B. unter Verwendung von Wasserstoff und eines Edelmetallkatalysators, z.B. von Palladium, durchgeführt wird.

Verbindungen, bei denen  $R_4 = \text{Acyloxyalkyl}$  ist, können in Verbindungen, bei denen  $R_4 = \text{Hydroxyalkyl}$  ist, umgewandelt werden, indem eine Hydrolyse, vorzugsweise mit wässrigem Alkali, insbesondere Natrium- oder Kaliumhydroxid, vorgenommen wird.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten 1,4-Dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren (III) sind entweder bekannte Verbindungen oder sie können nach den Standardverfahren der Chinolinchemie hergestellt werden.

Ein solcher Syntheseweg, nämlich die Gould-Jacobs-Synthese, die auf die Synthese von Säuren (III), bei denen  $R_5 = \text{H}$  ist, anwendbar ist, ist untenstehend dargestellt (vgl. Elderfield, "Heterocyclic Chemistry", John Wiley, 1952, 4, 38)

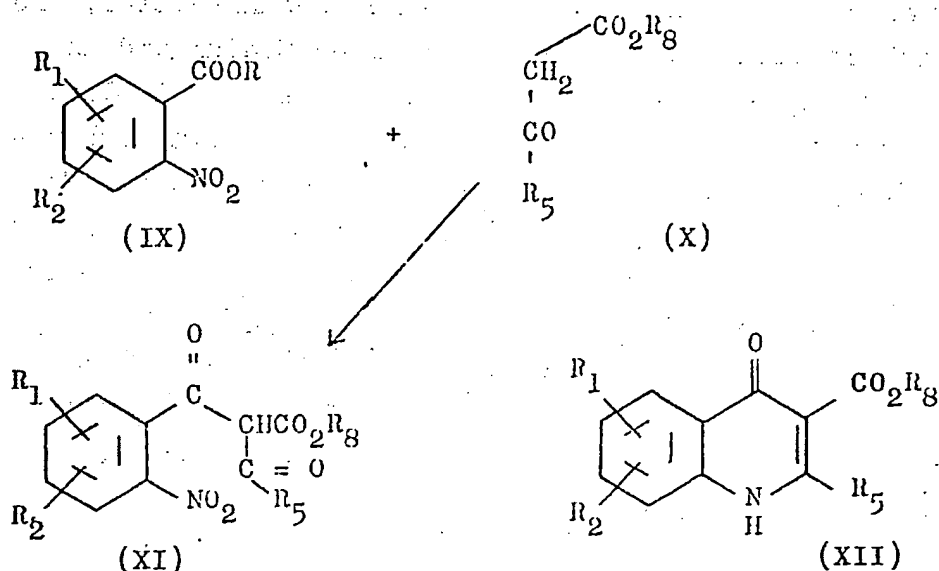
2407744



$R_8$  und  $R_9$  sind Alkylgruppen.

Die Umwandlung der Aminoester (VII) in den Chinolinester (VIII) kann durch Erhitzen in einem hochsiedenden Lösungsmittel, z.B. Diphenyläther, vorgenommen werden. Die Hydrolyse des Chinolinesters (VIII) mit wäßrigem Alkali liefert die entsprechende Säure (III;  $R_5 = H$ ). Alternativ kann (VII) direkt in die Säure (III;  $R_5 = H$ ) umgewandelt werden, indem mit Polyphosphorsäure erhitzt wird. Die Säuren (III;  $R_4 = H$ ) und die entsprechenden Ester (XII) können auch alternativ durch die unten schematisch angegebene Reaktion hergestellt werden. Diese wird von R.J. Coutts und D.G. Wibberley in J. Chem. Soc. 1962, 2578, beschrieben.

2407744



Dieses Verfahren ist besonders gut auf die Herstellung von Verbindungen anwendbar, bei denen  $R_5$  Alkyl sein kann. Die Umwandlung der Verbindung (XI) in den Ester (XII) kann durch Erhitzen unter Rückfluß mit Palladium auf Holzkohle in Gegenwart von Cyclohexan bewirkt werden. Die entsprechende Säure (III,  $R_4 = H$ ) kann durch Hydrolyse des Esters (XII) auf die übliche Weise erhalten werden.

Die Gruppen  $R_1$  bis  $R_5$  können durch die Synthese der Verbindung (III) vorhanden sein oder sie können in jeder geeigneten Stufe eingeführt oder modifiziert werden. So können z.B. die Ester (VIII und XII), bei denen  $R_1$  und/oder  $R_2$  Hydroxygruppen sind, in Verbindungen umgewandelt werden, bei denen  $R_1$  und/oder  $R_2$  die Bedeutung  $OR_3$  haben, indem eine Behandlung mit herkömmlichen Alkylierungs- (oder Acylierungs-) Mitteln, z.B.  $R_3Y$  ( $Y = \text{Halogen, } R_3SO_4$  etc.) vorgenommen wird. Auf die gleiche Weise werden die

Ester (VIII und XII) ( $R_4$  = Wasserstoff) in Verbindungen umgewandelt, bei denen  $R_4$  eine andere Bedeutung hat, indem das Reagens  $R_4Y$  verwendet wird. Diese Reaktion kann vorteilhafterweise unter Rückfluß in einem Lösungsmittel, wie 2-Butanon, und in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcarbonat, durchgeführt werden.

Die gemischten Anhydride, die sich von der Säure (III) herleiten, können in herkömmlicher Weise bereitet werden. So kann man z.B. ein geeignetes Säurehalogenid, z.B. Äthylchlor-formiat, zu einem Gemisch der Säure (III) und einer tertiären organischen Base, wie Triäthylamin, in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, geben. Die Umsetzung wird vorzugsweise in der Kälte, z.B. zwischen  $-10$  und  $10^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Die Säurehalogenidderivate der Säure (III), bei denen  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, können aus der Säure (III) in herkömmlicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid,  $\text{PCl}_5$  etc., hergestellt werden.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

Die Beispiele 10 bis 24 beschreiben die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Beispiele 1 bis 9 beschreiben die Herstellung von Zwischenprodukten, die in den Beispielen 10 bis 24 verwendet werden. Das Beispiel 25 ist ein Beispiel für ein erfindungsgemäßes Mittel.

#### Beispiel 1

1. 6-Butyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester:

4-Butylanilin (20,0 g) und Diäthyläthoxymethylenmalonat

2407744

(29,2 g) wurden miteinander 1 std auf einem Dampfbad erhitzt. Das erhaltene Öl wurde zu siedendem Diphenyläther (200 ml) gegeben und das Gemisch wurde unter Rückfluß 12 min lang erhitzt und abkühlen gelassen. Der auskristallisierte Feststoff wurde gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 254,5 bis 257°C, 43%.

In ähnlicher Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2. 1,4-Dihydro-6-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester, Fp. 273 bis 276°C aus p-Anisidin.
3. 1,4-Dihydro-6-isopropyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester, Fp. 260 bis 262°C aus p-Isopropylanilin 85%.

#### Beispiel 2

1. 1,4-Dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester:

Bromäthanol (9,8 g) wurde zu einem gerührten Gemisch von 1,4-Dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester (5 g) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (15,9 g) in 2-Butanon (500 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 22 std am Rückfluß gekocht und der Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde abgekühlt und der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert und aus Methanol kristallisiert. Fp. 174,5 bis 176,5°C, 49%.

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2. 1-Allyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthyl-

2407744

ester, Fp. 104 bis 105,5°C, Alkylierungsmittel: Allylbromid, 80%.

3. 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure-äthylester, erhalten als Öl, das nicht kristallisierte. Alkylierungsmittel: Dimethylamino-äthylchlorid.
4. 1-Benzyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure-äthylester, Fp. 174 bis 177°C, Alkylierungsmittel: Benzylbromid, 71%.
5. 6-Butyl-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure-äthylester, Öl, das nicht kristallisierte. Alkylierungsmittel: Butylbromid.
6. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-3-chinolin-carbonsäure-äthylester, Fp. 142 bis 144°C, Alkylierungsmittel: Äthylbromid, 40%.
7. 1,4-Dihydro-1-(2-methoxyäthyl)-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure-äthylester, Fp. 125 bis 127°C, Alkylierungsmittel: 2-Methoxyäthylbromid.
8. 1-(2-Benzylmethylaminoäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure-äthylester, Alkylierungsmittel: 2-Benzylmethylaminoäthylbromid.
9. 1,4-Dihydro-1-isopropyl-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure-äthylester, Fp. 187 bis 190°C, Alkylierungsmittel: Isopropylbromid.
10. 1-Äthyl-1,4-dihydro-6-methoxy-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure-äthylester; Fp. 150,5 bis 152,5°C, Alkylierungsmittel: Diäthylsulfat.

2407744

11. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbon-säure-äthylester, Fp. 111 bis 113°C, Alkylierungs-mittel: Diäthylsulfat.
12. 1-Äthyl-1,4-dihydro-6-isopropyl-4-oxo-3-chinolincar-bonsäure-äthylester, Fp. 103 bis 105°C, Alkylierungs-mittel: Äthyljodid.

#### Beispiel 3

1-Äthyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester:

7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester (80 g), Äthyljodid (107,2 g) und Kaliumcarbonat (110 g) in Dimethylformamid (1600 ml) wurden 17 std auf 100°C er-hitzt. Weiteres Äthyljodid (53,6 g) wurde zugesetzt und es wurde weitere 8 std lang erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äthylacetat in einem Soxhlet-Apparat extrahiert. Der Extrakt wurde abgekühlt und das Produkt wurde gesammelt und aus einem Gemisch von Methanol und Äther auskristallisiert. Es hatte einen Schmelzpunkt von 107 bis 108,5°C.

#### Beispiel 4

1. 6-Butyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure:

6-Butyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester (Beispiel 1 (1)) (3,2 g), wäßriges Natriumhydroxid (30 ml, 2n) und Äthanol (40 ml) wurden 8 std am Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde mit Eisessig behandelt und der ab-geschiedene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser ge-

waschen und getrocknet. Fp. oberhalb 210°C (Z), 94%.

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2. 1,4-Dihydro-6-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 259 bis 262°C, aus dem Ester des Beispiels 1 (2).

#### Beispiel 5

1. 1,4-Dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure:

1,4-Dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester (Beispiel 2 (1)) (3,5 g) wurde zu einer Lösung von Natriumhydroxid (0,6 g) in Wasser (30 ml) und Äthanol (50 ml) gegeben und das Gemisch wurde 30 min am Rückfluß gekocht. Eine Hälfte des Lösungsmittels wurde abdestilliert und der Rückstand wurde mit Eisessig angesäuert und abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert. Fp. 269 bis 270,5°C, 91%.

In ähnlicher Weise wurden aus ihren Äthylestern folgende Säuren hergestellt:

2. 1-Allyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 209 bis 211°C, aus dem Ester des Beispiels 2 (2), 96%.
3. 1-Benzyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 231 bis 235°C, aus dem Ester des Beispiels 2 (4), 79%.
4. 1,4-Dihydro-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, isoliert als Hydrochlorid, Monohydrat, Fp. 273 bis 275,5°C, aus dem Ester des Beispiels 2 (3), 28%.



2407744

5. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-3-chinolin-carbonsäure, Fp. 215 bis 218°C, aus dem Ester des Beispiels 2 (6), 90%.
6. 6-Butyl-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 153 bis 154°C, aus dem Ester des Beispiels 2 (5), 69%.
7. 1,4-Dihydro-1-isopropyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 187 bis 190°C, aus dem Ester des Beispiels 2 (9).
8. 1-Äthyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 310 bis 311°C, aus dem Ester des Beispiels 3.
9. 1-/2-(Benzylmethylamino)äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid, Fp. 222,5°C (Z), aus dem Ester des Beispiels 2 (8).
10. 1,4-Dihydro-1-(2-methoxyäthyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 192 bis 193°C, 45%, aus dem Ester des Beispiels 2 (7).
11. 1-Äthyl-1,4-dihydro-6-isopropyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 193 bis 195°C, 56%, aus dem Ester des Beispiels 2 (12).

#### Beispiel 6

1,4-Dihydro-6-hydroxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure:

1,4-Dihydro-6-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester (Beispiel 1 (2)) (30,0 g) und wäßrige Jodwasserstoffsäure (225 ml, 55%) wurden gerührt und in einem Dean-Stark-Apparat unter einer Stickstoffatmosphäre 2 std lang am

Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und der ausgefallene Feststoff wurde gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Fp. 295 bis 297,5°C, 76%.

#### Beispiel 7

1. 1-Äthyl-1,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-3-chinolincarbon-säure:

1-Äthyl-1,4-dihydro-6-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester (Beispiel 2 (10)) (8,8 g) und wäßrige Jodwasserstoffsäure (80 ml, 55%) wurden in einer Stickstoffatmosphäre in einem Dean-Stark-Apparat 17 std am Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde abgekühlt, der Feststoff wurde abfiltriert und in der minimalen Menge von 5%igem wäßrigen 2-Dimethylaminoäthanol aufgelöst. Die Lösung wurde filtriert, auf 60°C erwärmt und mit Eisessig angesäuert und abgekühlt. Der auskristallisierte Feststoff wurde aus einem Gemisch von Dimethylformamid und Äthanol umkristallisiert, wodurch braune Prismen erhalten wurden. Fp. 316 bis 318°C, 68%.

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2. 1-Äthyl-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säure, Fp. 296 bis 298°C, aus dem Ester des Beispiels 2 (11).

#### Beispiel 8

6-Äthoxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure:

2407744

Methode A:

1,4-Dihydro-6-hydroxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 6) (5 g), wasserfreies Kaliumcarbonat (16,8 g) und Diäthylsulfat (1,34 g) in Butanon (500 ml) wurden gerührt und 20 std am Rückfluß erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft, wodurch ein fester Rückstand von 6-Äthoxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-äthylester, Fp. 98 bis 102,5°C, 61%, erhalten wurde. Dieser Ester (3,6 g) wurde mit einer Lösung von Natriumhydroxid (0,6 g) in Wasser (40 ml) und Äthanol (40 ml) 2 std lang erhitzt. Die Lösung wurde auf 50 ml konzentriert und mit Eisessig angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde gesammelt. Fp. 192 bis 193°C, 91%.

Methode B:

1-Äthyl-1,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 7) (4,2 g), Kaliumcarbonat (12,4 g) und Diäthylsulfat (7,1 ml) in Butanon (420 ml) wurden gerührt und 16 std unter Rückfluß erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft, wodurch ein braunes Öl erhalten wurde, das bei 80°C mit wäßriger Natriumhydroxidlösung (100 ml, 2n) 45 min lang erhitzt wurde. Die erhaltene Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und der gebildete Feststoff wurde gesammelt. Fp. 191,5 bis 193°C.

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(2-hydroxyäthoxy)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Fp. 229 bis 231°C, Alkylierungsmittel: 2-Bromäthanol von der Säure des Beispiels 7 (2).

Beispiel 9

1-(2-Formyloxyäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure:

2407744

Ameisensäure (2 ml) wurde langsam unter Rühren zu Essigsäureanhydrid (4 ml) bei 0°C gegeben. Das Gemisch wurde 15 min auf 50°C erhitzt, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise zu einer Lösung von 1,4-Dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 5) (2,5 g) in trockenem Pyridin (25 ml) von 0°C gegeben. Nach 24 std wurde der ausgefallene Feststoff gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Fp. 224 bis 226°C, 89%.

#### Beispiel 10

1. 1,4-Dihydro-6-methoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

1,4-Dihydro-6-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 4 (2)) (3,5 g) und N,N'-Carbonyldiimidazol (3,9 g) in trockenem Dimethylformamid (35 ml) wurden 13 std auf 80°C erhitzt. 5-Amino-1H-tetrazol (3,4 g) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 45 min auf 80°C erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und in wäßriger Natriumhydroxidlösung aufgelöst. Die Lösung wurde mit Essig angesäuert und der abgeschiedene Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Fp. 338 bis 340°C, 77%.

Bei ähnlichen Bedingungen wurden aus den entsprechenden Chinolincarbonsäuren die folgenden Verbindungen hergestellt:

2. 6-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 301 bis 302,5°C, 66%, aus 6-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
3. 1,4-Dihydro-6-nitro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chi-

2407744

nolincarboxamid, Fp. 328 bis 330°C, aus 1,4-Dihydro-6-nitro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 41%.

4. 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-7-trifluormethyl-3-chinolincarboxamid, Fp. 319 bis 322°C, 32%, aus 1,4-Dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-3-chinolincarbonsäure.
5. 1,4-Dihydro-8-methoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 345 bis 346°C, 7%, aus 1,4-Dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
6. 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-8-trifluormethyl-3-chinolincarboxamid, Fp. 298 bis 299,5°C, aus 1,4-Dihydro-4-oxo-8-trifluormethyl-3-chinolincarbonsäure, 53%.
7. 6-Butyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 314°C, aus der entsprechenden Säure (Beispiel 4), 25%.
8. 1,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 306°C (Z), aus 1,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 43%.
9. 6-Dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 328 bis 329°C, aus 6-Dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
10. 1,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 302 bis 305°C, aus 1,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
11. 1-Äthyl-1,4-dihydro-6-isopropyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 293 bis 294°C, 51%, aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (11)).

Beispiel 11

1. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolinicarboxamid:

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinicarbonsäure (31 g) und N,N'-Carbonyldiimidazol (23,1 g) wurden in trockenem Dimethylformamid (200ml) aufgelöst und die Lösung wurde 6 std bei 80°C gerührt. 5-Amino-1H-tetrazol (22 g) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde bei 80°C 1 std lang gerührt. Der ausgefällte Feststoff wurde gesammelt und getrocknet. Fp. 309 bis 311°C (Z).

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolinicarboxamid, Fp. 332°C, aus 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-3-chinolinicarbonsäure, 32%.
3. 1-Allyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolinicarboxamid, Fp. 308 bis 309°C (Z), aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (2)), 53%.
4. 1-Benzyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolinicarboxamid, Fp. oberhalb 277°C (Z), aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (3)), 26%.
5. 6-Äthoxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolinicarboxamid, Fp. 312,5 bis 314°C (Z), aus der entsprechenden Säure (Beispiel 8), 43%.
6. 6-Butyl-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolinicarboxamid, Fp. oberhalb 310°C (Z), aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (6)), 53%.

7. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-7-trifluormethyl-3-chinolincarboxamid, Fp. 329 bis 329,5°C, aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (5)), 71%.
8. 1,4-Dihydro-1-(2-methoxyäthyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 285 bis 287°C, aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (10)).
9. 1-Äthyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 309,5 bis 311,5°C, aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (8)).
10. 1-(2-(Benzylmethylamino)äthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 256 bis 259°C, aus der entsprechenden Säure (Beispiel 5 (9)).

#### Beispiel 12

1,4-Dihydro-1-isopropyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

Triäthylamin (1,6 ml) wurde zu 1,4-Dihydro-1-isopropyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 5 (7)), (2,3 g) in Dimethylformamid gegeben und die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Äthylchlorformiat (1,2 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde 30 min lang gerührt. 5-Amino-1H-tetrazol (8,5 g) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 20 std lang gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde aus Dimethylformamid kristallisiert, wodurch das Produkt mit einem Fp. von 305 bis 310°C (Z) erhalten wurde.

Beispiel 13

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolin-carboxamid

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonylchlorid:

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (10,85 g), Thionylchlorid (8,75 g) und Dimethylformamid (5,4 g) wurden 1 std auf 100°C erhitzt. Das Thionylchlorid wurde entfernt und Dimethylformamid (5 ml) wurde zugegeben. Der Feststoff wurde gesammelt. Er hatte einen Fp. von 185 bis 188°C.

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolin-carboxamid:

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonylchlorid (1,2 g) in trockenem Dimethylformamid (30 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und mit Triäthylamin (2 g) behandelt. 5-Amino-1H-tetrazol (0,6 g) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde auf 40 bis 45°C erwärmt und bei dieser Temperatur 6 std lang gerührt und sodann abgekühlt. Wasser (10 ml) und Eisessig wurden zugegeben und der Feststoff wurde gesammelt und getrocknet. Er hatte einen Fp. von 316 bis 317°C.

Beispiel 14

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolin-carboxamid-natriumsalz:

1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (Beispiel 11) (24 g) wurde in Wasser (150 ml) suspendiert und 2n Natriumhydroxidlösung wurde zuge-



geben, bis eine klare Lösung gerade erhalten wurde (pH 8,4). Die Lösung wurde auf 50 ml konzentriert und Methanol (100 ml) wurde zugesetzt. Der auskristallisierte Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Fp. oberhalb 360°C.

#### Beispiel 15

1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid-Hydrochlorid, Dihydrat:

N,N'-Carbonyldiimidazol (1,3 g) wurde zu einem Gemisch aus 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid (Beispiel 5 (4)) (1,5 g) und trockenem Dimethylformamid (30 ml) gegeben. Die Lösung wurde gerührt und 5 std auf 100°C erhitzt. 5-Amino-1H-tetrazol (0,7 g) wurden zugegeben und es wurde eine weitere std lang erhitzt und gerührt und sodann abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert, in verdünnter Natriumhydroxidlösung aufgelöst und filtriert. Das Filtrat wurde auf 60°C erwärmt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Aus dem Gemisch schieden sich beim Abkühlen weiße Kristalle ab, die gesammelt und getrocknet wurden. Fp. 280,5 bis 281,5°C, 52%.

#### Beispiel 16

1-(2-Formyloxyäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

N,N'-Carbonyldiimidazol (1,24 g) und 1-(2-Formyloxyäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 9) (2 g) wurden zu trockenem Dimethylformamid (40 ml) gegeben und

die Lösung wurde 5 std gerührt und auf 100°C erhitzt. 5-Amino-1H-tetrazol (0,65 g) wurde zugefügt und das Gemisch wurde 1 std auf 100°C erhitzt und sodann abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Fp. 289,5 bis 290,5°C (Z), 61%.

#### Beispiel 17

1,4-Dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

Eine Lösung von 1-(2-Formyloxyäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (Beispiel 16) (0,7 g) und 2n Natriumhydroxidlösung (3 ml) wurde 5 min auf einem Dampfbad erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde mit 2n Salzsäure angesäuert und der abgeschiedene Feststoff wurde gesammelt und getrocknet. Fp. 298 bis 300°C (Z), 94%.

#### Beispiel 18

1,4-Dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

2-Dimethylaminoäthanol (0,3 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von 1-Benzyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (Beispiel 11 (4)) (0,8 g) in Wasser (40 ml) gegeben, bis der Feststoff aufgelöst war. Palladiumoxid auf Holzkohle (10%) (0,1 g) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde mit Wasserstoff bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck 4 std lang geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde auf 80°C erwärmt und mit Eisessig angesäuert und abgekühlt. Der abgeschiedene Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Fp. 320 bis 323°C, 97%.

Beispiel 19

1,4-Dihydro-4-oxo-1-propyl-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

2-Dimethylaminoäthanol (0,5 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von 1-Allyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (Beispiel 11 (3)) (1,5 g) in Wasser (30 ml) gegeben, bis der Feststoff aufgelöst war. Palladium auf Holzkohle (10%) (0,15 g) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur 2 std lang mit Wasserstoff geschüttelt und filtriert. Das Filtrat wurde auf 60°C erwärmt und mit Eisessig angesäuert und abgekühlt. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Fp. 298 bis 301°C (Z), 91%.

Beispiel 20

1-Äthyl-1,4-dihydro-7-hydroxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

7-Benzoyloxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (Beispiel 22 (5)) (0,5 g) in Äthanol (20 ml) und Wasser (20 ml) wurde mit 2n Natriumhydroxidlösung behandelt, wodurch eine Lösung mit einem pH-Wert von 9,5 erhalten wurde. Ein Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator (100 mg, 10%) wurde zugegeben und das Gemisch wurde unter Wasserstoff bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck 18 std lang gerührt. Weitere wäßrige Natriumhydroxidlösung wurde zugesetzt, um den abgeschiedenen Feststoff aufzulösen, worauf der Katalysator abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der Feststoff wurde gesammelt und aus Dimethylformamid kristallisiert. Das Produkt schmolz unter Zersetzung bei 341°C.

Beispiel 21

6-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolin-carboxamid:

2-Dimethylaminoäthanol wurde tropfenweise zu 1,4-Dihydro-6-nitro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (1,8 g) (Beispiel 10 (3)) in Wasser (50 ml) gegeben. Ein Palladiumoxid-auf-Holzkohle-Katalysator (0,2 g, 10%) wurde zu der klaren Lösung gegeben, die sodann mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur 3 std lang geschüttelt wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol kristallisiert, wodurch ein Produkt erhalten wurde, das nicht unterhalb 400°C schmolz.

Beispiel 22

1. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(2-methoxyäthoxy)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

Natrium (0,5 g) wurde zu 1-Äthyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-N-1H-tetrazol-5-yl-3-chinolincarboxamid (Beispiel 11 (9)) (1,5 g) in 2-Methoxyäthanol (25 ml) gegeben und das Gemisch wurde 2 std bei 100°C gerührt. Essigsäure (4 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Fp. 294 bis 295°C (Z), 24%.

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(2-hydroxyäthoxy)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 315°C (Z), 31%.

3. 7-Allyloxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 297°C (Z), 32%.
4. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-isopropoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 287°C (Z), 20%.
5. 7-Benzylloxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 292°C (Z), 52%.
6. 7-(2-Dimethylaminoäthoxy)-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 296°C (Z).
7. 7-(2-Aminoäthoxy)-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 290°C (Z).

#### Beispiel 23

1. 7-Benzylamino-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

1-Äthyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid (Beispiel 11 (9)) (1,5 g), Benzylamin (4,5 g) und Wasser (4,5 g) wurden 6 std auf 120°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und der Feststoff wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert. Er hatte einen Fp. von 304°C (Z).

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(2-hydroxyäthylamino)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 301°C (Z).

3. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-morpholino-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 319,5 bis 320,5°C (Z).
4. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid-Hydrochlorid, Fp. 311°C (Z).
5. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperidino-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid, Fp. 319°C (Z).

#### Beispiel 24

1,4-Dihydro-1-(2-methylaminoäthyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid:

1-/2-(Benzylmethylamino)äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11 (10)) (1,35 g) und ein Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator (0,1 g) in Essigsäure (50 ml, Eisessig) wurden mit Wasserstoff bei 60°C und Atmosphärendruck geschützt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem 2-Dimethylaminoäthanol aufgelöst und die Lösung wurde filtriert. Zu dem Filtrat wurde Eisessig gegeben, bis ein pH-Wert von 7,5 erhalten wurde. Der Feststoff wurde gesammelt und getrocknet. Er hatte einen Fp. von 307°C (Z).

#### Beispiel 25

Aerosol zur Inhalierung:

Die Formulierung des Aerosols für die Inhalierung ist untenstehend angegeben. Die angegebenen Mengen sind die-

jenigen, die in einer Dosierbüchse enthalten sind, welche 2 mg Wirkstoff enthält. Der Wirkstoff ist das Natriumsalz der Verbindung des Beispiels 14. Diese Verbindung kann durch jede beliebige andere der anderen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung ersetzt werden.

Formulierung

Wirkstoff, Natriumsalz	2,25 mg
Emulgator YN	0,075 mg
Treibmittel Arcton 11	23,10 mg
Treibmittel Arcton 12	59,30 mg

Herstellungsmethode:

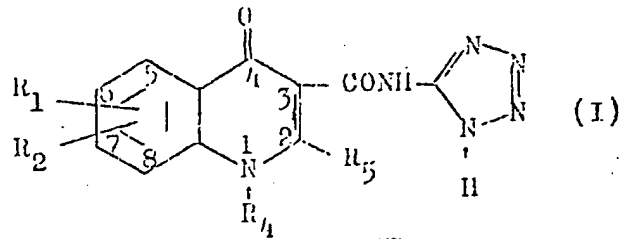
Der Wirkstoff als Natriumsalz wird mikronisiert und mit dem Emulgator YN mit dem Treibmittel 11 vermischt. Die erforderliche Menge dieser Suspension wird in eine Aerosol-Dose eingefüllt und ein geeignetes Dosierungsventil wird angebracht. Das Treibmittel 12 wird in die Dose durch das Ventil eingefüllt.

Emulgator YN von Cadbury Brothers Ltd, Bournville, England  
Treibmittel 11 = Arcton 11 von Imperial Chemical Industries Limited  
Treibmittel 12 = Arcton 12 von Imperial Chemical Industries Limited.

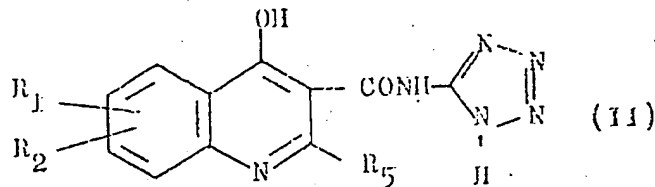
P a t e n t a n s p r ü c h e

1.

Verbindungen der allgemeinen Formel I



und deren Tautomeren mit der allgemeinen Formel II (wenn  $R_4 = H$ )



sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester, worin die Substituenten  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe, eine Gruppe  $OR_3$ , worin  $R_3$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkenyl- oder Alkylgruppe, worin die Alkylgruppe gegebenenfalls durch Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy- oder Acyloxygruppen substituiert ist, steht, und/oder eine Gruppe  $-NR_6R_7$ , worin  $R_6$  und  $R_7$ , die gleich oder verschieden sein können, für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Acylgruppe substituierte Alkylgruppe stehen, oder worin  $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls weitere Heteroatome ent-



haltenden Ring mit 5 oder 6 Atomen bilden können, bedeuten,  $R_4$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkenyl- oder Alkylgruppe steht, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch Hydroxy-, Acyloxy-, Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylaralkylaminogruppen substituiert ist, und  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  und  $R_2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder eine Gruppe mit der Bedeutung gemäß Anspruch 1, die als Teil eine solche Gruppe enthält, bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_4$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe mit der Bedeutung gemäß Anspruch 1, die eine solche Gruppe als Teil enthält, bedeutet.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_5$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die folgende Bedeutung haben:

$R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Chlor, Fluor, Isopropyl, Butyl, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Methoxy, Äthoxy,

Isopropoxy, Allyloxy, 2-Hydroxyäthoxy, 2-Methoxyäthoxy, Benzyloxy, 2-(Dimethylamino)-äthoxy, 2-Aminoäthoxy, Amino, Benzylamino, 2-Hydroxyäthylamino, Dimethylamino, Morpholino, N-Methylpiperazinyl, Piperidino;

R<sub>4</sub> Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Benzyl, Allyl, 2-Hydroxyäthyl, 2-Formyloxyäthyl, 2-Methoxyäthyl, 2-(Methylamino)äthyl, 2-(Dimethylamino)äthyl, 2-(Methylbenzylamino)äthyl;

R<sub>5</sub> Wasserstoff, Methyl.

6. 1,4-Dihydro-6-methoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

7. 6-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

8. 1,4-Dihydro-6-nitro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

9. 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-7-trifluormethyl-3-chinolincarboxamid.

10. 1,4-Dihydro-8-methoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

11. 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-8-trifluormethyl-3-chinolincarboxamid.

12. 6-Butyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

13. 1,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

14. 6-Dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
15. 1,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
16. 1-Äthyl-1,4-dihydro-6-isopropyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
17. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
18. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
19. 1-Allyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
20. 1-Benzyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
21. 6-Äthoxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
22. 6-Butyl-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
23. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-7-trifluormethyl-3-chinolincarboxamid.
24. 1,4-Dihydro-1-(2-methoxyäthyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
25. 1-Äthyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

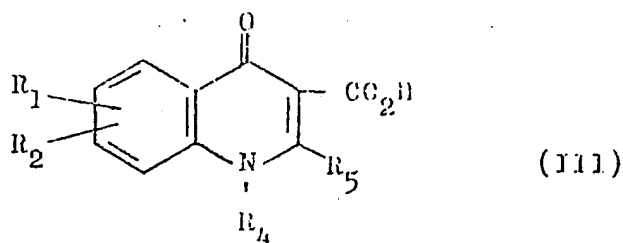
26. 1-[2-(Benzylmethylamino)äthyl]-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
27. 1,4-Dihydro-1-isopropyl-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
28. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid-natriumsalz, Dihydrat.
29. 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid-Hydrochlorid.
30. 1-(2-Formyloxyäthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
31. 1,4-Dihydro-1-(2-hydroxyäthyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
32. 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
33. 1,4-Dihydro-4-oxo-1-propyl-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
34. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-hydroxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
35. 6-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
36. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(2-methoxyäthoxy)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

37. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(2-hydroxyäthoxy)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
38. 7-Allyloxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
39. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-isopropoxy-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
40. 7-Benzylloxy-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
41. 7-(2-Dimethylaminoäthoxy)-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
42. 7-(2-Aminoäthoxy)-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
43. 7-Benzylamino-1-äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
44. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(2-hydroxyäthylamino)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
45. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-morpholino-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
46. 1-Äthyl-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.
47. 1,4-Dihydro-1-(2-methylaminoäthyl)-4-oxo-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

48. 1-Äthyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperidino-N-(1H-tetrazol-5-yl)-3-chinolincarboxamid.

49. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine 1,4-Dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (III)



oder ein aktiviertes Derivat hiervon, worin die Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit 5-Aminotetrazol kondensiert, wobei man gewünschtenfalls eine anschließende Umwandlung einer der Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  in andere Gruppen mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung vornimmt;

b) zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen die Gruppe  $R_1$  eine Gruppe  $OR_3$  oder eine Gruppe  $NR_6R_7$  in 7-Stellung ist, die entsprechende Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher sich in 7-Stellung ein Fluoratom befindet, mit einem Alkoxid  $XOR_3$ , worin X ein Metallatom bedeutet und  $R_3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder mit einem Amin  $NHR_6R_7$ , worin  $R_6$  und  $R_7$  die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, oder

- c) daß man zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen  $R_4$  Wasserstoff ist oder  $R_1$  eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe  $NHR_6$  mit der oben angegebenen Bedeutung ist, eine Hydrogenolyse der entsprechenden Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen  $R_4-CH_2C_6H_5$  ist oder  $R_1 OCH_2C_6H_5$  oder  $NR_6CH_2C_6H_5$  ist, wobei  $R_6$  die oben angegebene Bedeutung hat, vornimmt oder daß man
- d) zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen die Gruppe  $R_1 NH_2$  ist, eine Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher  $R_1 NO_2$  ist, katalytisch reduziert, oder daß man
- e) zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen  $R_4$  eine Hydroxyalkylgruppe ist, eine Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher  $R_4$  eine Acyloxyalkylgruppe ist, hydrolysiert, wobei man die Verfahrensstufen b) bis e) unabhängig voneinander oder als Umwandlung im Anschluß an das Verfahren a) vornimmt und wobei man das Produkt gewünschtenfalls als pharmazeutisch annehmbares Salz isoliert oder es von einem Salz in ein anderes Salz überführt.

50. Verfahren nach Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Verfahrensstufe a) die Kondensation mit N,N'-Carbonyldiimidazol vornimmt.

51. Verfahren nach Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Verfahrensstufe a) als aktiviertes Derivat der Säure ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid verwendet.

52. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel wenigstens eine Verbindung nach Anspruch 1 enthält.

53. Arzneimittel nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, daß es in einer für die perorale Verabreichung geeigneten Form vorliegt.

54. Arzneimittel nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß es in einer Dosierungseinheit 2 bis 1500 mg Wirkstoff enthält.

55. Arzneimittel nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, daß es für die Verabreichung durch Inhalierung geeignet ist.

56. Arzneimittel nach Anspruch 55, dadurch gekennzeichnet, daß es in einer Dosierungseinheit mit 0,1 bis 20 mg Wirkstoff vorliegt.